

Explore by Document Identifier started at: Wed Nov 3, 2004 at 11:25 AM

Explored by Document Identifier in CAPLUS.

CAPLUS Answers
1 for SU1074094

Copyrights:

CAPLUS: Copyright 2004 ACS (The UK patent material in this product/service is UK Crown copyright and is made available with permission. (C) Crown Copyright. The French (FR) patent material in this product/service is made available from Institut National de la Propriete Industrielle (INPI).)

REGISTRY: Copyright 2004 ACS (Some records contain information from GenBank(R). See also: Benson D.A., Karsch-Mizrachi I., Lipman D.J., Ostell J., Rapp B.A., Wheeler D.L. Genbank. Nucl. Acids Res. 28(1):15-18 (2000). Property values tagged with IC are from the ZIC/VINITI data file provided by InfoChem.)

CASREACT: Copyright 2004 ACS (In addition to reactions indexed by CAS, CASREACT contains reactions derived from the following sources: ZIC/VINITI database (1974-1991) provided by InfoChem, INPI data prior to 1986, and Biotransformations database compiled under the direction of Professor Dr. Klaus Kieslich.)

CHEMLIST, CHEMCATS: Copyright 2004 ACS

Bibliographic Information

Hydrochloride of the 4-benzylpiperazide of 3-methylbenzofuran-2-carbolic acid displaying psychotropic activity. Valdman, A. V.; Kozlovskaya, M. M.; Zagorevskii, V. A.; Zykov, D. A.; Kirsanova, Z. D.; Avdulov, N. A.; Kushnarev, V. V.; Rusakov, D. Yu.; Vasetchenkova, N. I.; et al. (Institute of Pharmacology, Academy of Medical Sciences, U.S.S.R., USSR). U.S.S.R. (1992), CODEN: URXXAF SU 1074094 A1 19920423 Patent written in Russian. Application: SU 82-3479824 19820730. CAN 120:183036 AN 1994:183036 CAPLUS (Copyright 2004 ACS on SciFinder (R))

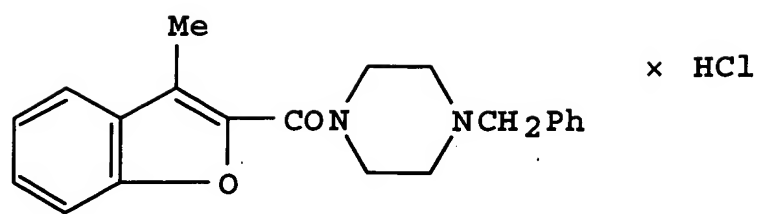
Patent Family Information

<u>Patent No.</u>	<u>Kind</u>	<u>Date</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
SU 1074094	A1	19920423	SU 1982-3479824	19820730

<u>Priority Application</u>	
SU 1982-3479824	19820730

Abstract

The title compd. (I) has psychotropic activity.



I



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1074094** **A1**

(51) **S** C 07 D 405/12, A 61 K 31/34

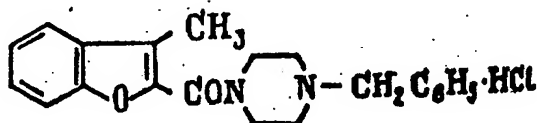
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

ВСЕСОЮЗНАЯ
ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ
БИБЛИОТЕКА

(21) 3479824/04
(22) 30.07.82
(46) 23.04.92. Бюл. № 15
(71) Научно-исследовательский институт фармакологии АМН СССР
(72) А.В. Вальдман, М.М. Коаловская, В.А. Загоревский, Л.А. Зыков, З.Д. Кирсанова, Н.А. Авдулов, В.В. Кушнарева, Д.Ю. Русаков, Н.И. Васетченкова, Т.А. Воронина и В.О. Никурадзе
(53) 547.722.03 (088.8)
(56) Машковский Н.Д., Полежаева А.И., Андреева Н.И. Химико-фармацевтический журнал, 1979, № 6, с. 19-29.

2
(54) ГИДРОХЛОРИД 4-БЕНЗИЛПИПЕРАЗИДА 3-МЕТИЛБЕНЗОФУРАН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИЙ ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТЬЮ
(57) Гидрохлорид 4-бензилпиперазида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты формулы



обладающий психотропной активностью.

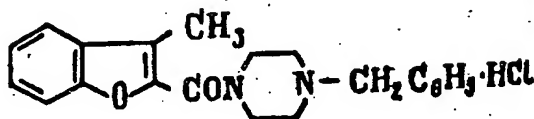
Изобретение относится к новому химическому соединению - гидрохлориду 4-бензилпиперазида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты, обладающему психотропной активностью.

Указанное свойство предполагает возможность применения этого соединения в медицине.

Известен 4-бензилпиперазид бензофуран-2-карбоновой кислоты (бефуралин), обладающий антидепрессивной активностью.

Целью изобретения является расширение арсенала средств воздействия на живой организм.

Эта цель достигается новой химической структурой формулы I.



Соединение формулы I получают действием на 3-метилбензофуран-2-карбоновую кислоту хлористым тионилом с последующим удалением избытка хлористого тионила и взаимодействием полученного хлорангидрида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты с N-бензилпиперазином.

Пример. Гидрохлорид 4-бензилпиперазида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты.

SU (11) **1074094** **A1**

Кипятят 3,52 г (0,02 моль) 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты в 15 мл тионилхлорида в течение 1 ч. Избыток тионилхлорида отгоняют в вакууме, под конец три раза с добавлением абсолютного бензола. Остаток растворяют в 50 мл абсолютного бензола, к полученному раствору при перемешивании и охлаждении (температура бани от 0 до 2°C) прибавляют по каплям в течение 3-5 мин 3,52 г (0,02 моль) N-бензилпиперазина в 10 мл абсолютного бензола и смесь оставляют при комнатной температуре на ~16 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают абсолютным бензолом, получают 6,89 г (93,1%) гидрхлорида 4-бензилпиперазида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты, т.пл. 230-231°C (разл., абсолютный спирт).

Найдено, %: C 68,11; H 6,25;
N 7,76; Cl 9,40.

$C_{21}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$

Вычислено, %: C 68,00; H 6,26;
N 7,76; Cl 9,56.

R = 0,75 (TCX на пластинках DC-Alufolien Al₂O₃ 150 F 254 neutral, тип "T", метанол).

Фармакологические исследования проводились в опытах на беспородных кошках (самцы, весом 2,5-3,5 кг), белых мышах (18-20 г) и белых крысах (самцы, 200-250 г). Исследуемое вещество вводили энтерально однократно за 60 мин до начала опыта и повторно два раза в сутки в течение 4-15 сут.

Исследования показали, что гидрхлорид 4-бензилпиперазида 4-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты обладает отчетливым психотропным действием.

При изучении действия вещества по методу Персолта, используемому для выявления психоактивирующего эффекта, показано, что время иммобилизации (отказ от деятельности) мышей, помещенных в цилиндр с водой, сокращается на фоне оптимальных доз вещества в 4-5 раз (табл.1). По данному тесту активирующее действие вещества в два раза превышает эффект имипрамина (эталонный антидепрессант) проявляется в дозах, в 10 раз меньших по сравнению с бефуралином (антидепрессант, аналог по химическому строению) и в значительно большем

диапазоне доз (2,5-25 мг/кг) по сравнению с имипрамином и бефуралином. При хроническом введении (20 сут, по 5 мг/кг два раза в день) психоактивирующее действие вещества, выявляемое по тесту Персолта, сохранялось. Время иммобилизации сокращалось на 62%, что превосходило эффект бефуралина (сокращение времени иммобилизации на 45%).

На модели депрессии поведения избегания электроболевого раздражения по тесту Анисмана вещество показало высокую антидепрессивную активность при хроническом введении (10 сут, по 5 мг/кг два раза в день). Латенция реакции избегания сократилась в 1,5 раза, что несколько превышало эффект бефуралина (сокращение латентного периода в 1,6 раза).

На модели депрессии эмоционально-поведенческой активности у кошек, вызванной введением резерпина 0,1 мг/кг подкожно (оценка психофизиологических составляющих эмоционального поведения производилась по комплексному методу с учетом зоосоциальных отношений в группе животных, использовалась унифицированная форма учета проявлений эмоционального поведения по пятибалльной системе) показана высокая активность вещества как антидепрессанта. Введение вещества в дозах 5-10 мг/кг в течение 2 сут (2 раза в день) полностью устраняло глубокую депрессию эмоционального поведения. Восстанавливалась мотивационная деятельность, реакции, связанные с достижением "цели" (пищи, мыши, выхода и др.). В меньшей степени устранялось психомоторное торможение.

Введение вещества кошкам (5 и 15 мг/кг) до резерпина (за 1,5-2 ч) предупреждает развитие депрессии эмоционального поведения.

В отличие от трициклических антидепрессантов (дезметилимипрамин, хлоримипрамин) вещество, оказывая антидепрессивное действие, не вызывает агрессивности, не усиливает конфликтность взаимодействия животных в группе. Соотношение страха и напряженности ослабляется (в дозах 5-15 мг/кг).

В опытах на мышах установлено, что соединение формулы I в дозе 25 мг/кг незначительно ослабляет

действие тетрабеназина (по тесту гипотермии) и незначительно ослабляет действие галоперидола (по антикаталептогенному эффекту) (табл.1). Данные свидетельствуют об умеренном центральном влиянии вещества на допамин и серотонинергические системы, измененные введением тест-веществ.

Представленные данные свидетельствуют о высокой эмоцио- и психотропной активности соединения формулы I. Важно, что психоактивирующее действие проявляется при введении данного соединения животным, находящимися в состоянии угнетения и депрессии (модулируемое психопатологическое состояние).

Поведение нормальных (интактных) животных мало изменяется на фоне тех же доз нового вещества, что свидетельствует об отсутствии выраженных побочных психотропных эффектов. LD₅₀ составляет 410-450 мг/кг. Как видно из данных табл.2, поведение нормальных животных в "открытом поле" на фоне соединения формулы I меняется незначительно, тогда как на фоне эталонного (бефуралин) угнетается. В дозах 25 и 50 мг/кг заявляемое вещество проявляет некоторое активирующее действие (увеличение числа актов груминга, вертикальной активности), тогда как бефуралин проявляет общеседативное действие.

Выявление нейрохимической направленности действия соединения формулы I было выполнено с использованием метода фармакологического анализа. Изучалось влияние вещества на накопление нейромедиаторов (норадреналина, допамина, серотонина) грубой синаптосомальной фракции мозга крыс и связывание вещества с модельными фосфолипидными мембранами (табл.3 и табл.4).

Для определения мембранотропности соединения оценивали его сродство к модельным фосфолипидным бислойным мембранам. Оценку осуществляли по изменению флуоресцентного зонда 1,8-АНО через 5 мин после добавления вещества на спектрофотометре с возбуждением флуоресценции при 360 нм и регистрации при 480 нм. Показано, что соединение формулы I

связывается с модельными фосфолипидными мембранами ($K_c = 0,61 \text{ мкМ}^{-1}$; $K_0 \cdot N_{yg} = 18,2 \text{ мкМ}^{-1}$; $\Delta F/\Delta C = 0,25 \text{ мкМ}^{-1}$). Суммарное сродство к этим мембранам по сравнению с бефуралином и имипрамином больше (табл.3)

При изучении влияния вещества по синаптосомальный транспорт нейромедиаторов мозга крыс установлено, что заявляемое вещество в используемых концентрациях в большей степени уменьшает накопление допамина, чем норадреналина и более всего серотонина. По влиянию на захват норадреналина и серотонина по активности близок к имипрамину, а по влиянию на захват допамина превосходит его в 1,5 раза. Бефуралин незначительно снижает накопление только норадреналина в данной концентрации. На серотонин и допамин практически не влияет в концентрации 50 мкМ.

В сравнении с известным и широко применяемым в психиатрии препаратом имипрамином (иминазин) соединение формулы I обладает более выраженным антидепрессивным действием на модели депрессии эмоционального поведения у кошек, вызванной введением резерпина. Восстанавливая мотивационную целенаправленную деятельность препарат не повышает агрессивности, не расширяет спектр проявлений отрицательных эмоций, что может наблюдаться при введении трициклических антидепрессантов и ингибиторов моноаминоксидазы. С увеличением дозы вещество оказывает легкое седативное и анксиолитическое, транквилизирующее действие, что расширяет сферу показаний для его применения (при эмоциональном напряжении, страхе). Вещество оказывает меньший эффект на ориентировочно-исследовательское поведение по сравнению с бефуралином, имеет менее выраженные проявления неврологического дефицита, малую токсичность. Терапевтическая широта значительно поражена по сравнению с имипрамином и бефуралином. Подобно имипрамину, вещество ингибирует захват допамина и мало влияет на захват норадреналина в отличие от имипрамина. Захват серотонина изменяется также в меньшей степени.

Т а б л и ц а 1

Показатель	Соединение формулы I		Бефуралин	
	доза, мг/кг	эффект	доза, мг/кг	эффект
Психостимулирующее действие по методу Персолта	2,5 5,0 25	37±19 39±8 55±10	2,5 50 100	125±16 127±12 93±5
Антагонизм с тетрабеназином (40 мг/кг) по гипотермическому эффекту (регистрация через 4 ч)	10	31,0±1,3	10	36,6±0,7
	25	35,1±1,3	10	35,7±1,3
	50	34,0±1,0	50	36,4±0,7
	Контроль (физиологический раствор)			
		33,1±1,0		33,1±1,0
Антагонизм с галоперидолом по антикаталептогенному эффекту (регистрация через 60 мин), % (за 100% принята длительность катаlepsии 60 с)	10	44±9	10	27±6
	25	38±2	25	22±5
	40	104±17	50	35±0,7

Т а б л и ц а 2

Испытуемое соединение	Доза мг/кг	Горизонтальная активность	Вертикальная активность	Количество обследованных отверстий	Груминг
Контроль		100±27	100±29	100±26	100±31
Бефуралин	10	220±59	80±28	178±46	96±30
	25	97±26	54±15	61±16	33±10
	50	138±37	150±43	76±20	-
Соединение формулы I	10	60±16	150±43	55±14	280±87
	25	98±26	101±43	144±37	169±52
	50	84±23	192±56	65±17	300±93

П р и м е ч а н и е. За 100% принимали 80,2±22 пересеченных квадратов, 5,2±1,5 стоек, 12,8±3,3 обследуемых отверстий и 0,6±0,2 актов груминга за 3 мин.

Т а б л и ц а 3

Испытуемое соединение	Концентрация (мкМ)	Захват, % от контроля		
		норадреналин	дофамин	серотонин
Контроль	-	100±0	100±9	100±9
Соединение формулы I	50	60±7	43±5	37±4
Имипрамин	50	57±6	69±7	31±2

Т а б л и ц а 4

Испытуемое соединение	Константа связывания Кс, мкМ ⁻¹	Кс · N _{цз} [*] , мкМ ⁻¹	Изменение флуоресценции ΔF/ΔC, мкМ ⁻¹
Соединение формулы I	0,61	18,2	0,25
Имипрамин	0,137	9,1	0,5

* N_{цз} - удельное число центров связывания.

Редактор Т. Шарганова Составитель Т. Улыбина
Техред М. Моргентал Корректор И. Эрдейи

Заказ 2310

Тираж

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101